بسم الله الرحمن الرحيم

-Chapter: Tricarboxylic Acid Cycle (TCA cycle)

-Record Number: 5

◄كلام النهارده علي ال "importance of TCA cycle" .

في البدايه لو عايز وصف ال TCA cycleهقول عليها catabolic ولا anabolic ؟؟ هو اي حد ممكن يفكر و يقول انها catabolic عشان انا بمسك ال acetyl-CoA بكسره . لكن الصح ان هي anabolic و catabolic لان هي بتكسر acetyl-CoA تبقي catabolic و ممكن عن طريق ال subintermediat بتاعتها ابني مركبات هامه جدا و بالتالي ممكن اقول عليها anabolic .

- لو عندك كلمه اسمها amphipathic معناها جزء polar و جزء nonpolar . طيب amphoteric يعني ايه؟! يعني ساعات الاقيه acid و ساعات الاقيه base .

- نستنتج من كده ان المقطع amph دي معناها متردد . طيب ما ال pathway دي قالبه علي الناحيتين ساعات anabolic و ساعات catabolic يبقي اسمها amphibolic .

1- نشوف في الاول ال catabolic function .. هنقول حاجتين اول حاجه الجمله دي :

-The TCA is the final common pathway for oxidation of CHO, fats, Ptns .. explain why ?!

-لان ال CHO وال fats وال Ptns داخل جسمي يدوني acetyl-CoA و الطريق المتعارف عليه for oxidation of acetyl-CoA هو ال TCA cycle .

2- الحاجه التانيه energy production و احنا اتفقنا ان ال oxidation of 1 molecule of acetyl-CoA يديني 10 ATP و ده كده ال catabolic function .

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

3- ال anabolic function بقول فيه important intermediate .. احنا قولنا ان في حاجه اسمها Reactant و products و intermediates بنسميهم metabolites .

- الحاجات اللي اتكونت في نص ال Pathway بنسميها intermediates ليها اهميه هنشوفها واحده واحده ..

اول حاجه ال citrate ليه هو مهم ؟! قالك و الله هطرد ال citrate لل cystol و يتكسر و يدي acetyl-CoA و oxaloacetate ... ال acetyl-CoA بستخدمه في تصنيع ال fatty acid و ال cholesterol .

بس في اعتراض علي ال reaction ده لان ال citrate synthase بيبقي irreversible .

سيادتك قولتلي ان ال citrate synthase ده بيجيب acetyl-CoA مع oxaloacetate و يعمل citrate و التفاعل ده irreversible لكن التفاعل ده مش بنفس الانزيم .. التفاعل ده بانزيم تاني محتاج ATP عشان كده هسميه ATP-citrate lyase و ده cytosolic enzyme موجود في ال cystol .

- ايه الفرق بين hydrolyase و lyase ؟

- hydrolyase بيكسر باستخدام ميه اما lyase بيكسر من غير ميه .

- التفاعل ده مهم جدا عشان كده في golden rules :-

١- ان اي acetyl-CoA بيتصنع جوه ال mitochondria .

٢- the mit.membrane is impermeable to acetyl-CoA .

٣- في pathways بتحصل في الcystol زي بناء ال fatty acids و تصنيع ال cholesterol .. دول بيبنيهم من ال acetyl-CoA .

- طيب ما ال acetyl-CoA موجود جوه ال .mit و ال pathways دي بتحصل في ال cystol .. و ال mit.membrane مبيعديش ال acetyl-CoA فاللي هيطلع هو ال citrate زي ما قلنا في الاول و كده ابقي نقلت ال acetyl-CoA لل cystol .

- يبقي ال reaction ده مهم عشان بعمل translocation لل acetyl-CoA من ال mitochondria لل cystol .

- يبقي كده ال citrate هو ال Most stable compound ليه ؟؟؟؟

عشان اول ما بيتكون بشوف ال energy اللي في الخليه ..لو قليله ال citrate هيكمل في TCA cycle جديده .. لو energy موجوده وATP موجوده انا هستني علي ال citrate و مش هدخله في cycle جديده الاول هعمله translocation لل cystol و هعمل منه ال acetyl-CoA عشان اعمل بيه F.A و cholesterol .

تاني intermediate مهم هو α-ketoglutarate هصنع منه glutamate و ال glutamate ده nonessential بنستخدمه في تصنيع neurotransmitter اسمه γ-aminoputeric acid .

Q- Enumerate 1 TCA cycle intermediate important in synthesis of 1 neurotransmitter?

- α-ketoglutarate

تالت intermediate مهم هو ال succinyl-CoA .

سؤال مهم جدا :

Q- Enumerate 1 TCA cycle intermediate important for Heme synthesis ?

- ال Glycine و ال succinyl-CoA .

و مهم كمان لل ketolysis يعني تأثير الketon bodies أما تصنيعهم اسمه ketogenesis.

و ال succinyl-CoA مهم كمان لل detoxification .

رابع intermediate مهم اسمه malate .. ال malate ده بانزيم اسمه malic enzyme بيدخل $NADP^+$ و يخرج NADPH و H^+ و Co و يديني Pyruvate .

* ال malic enzyme ده cytosolic .

خامس intermediate مهم اسمه oxaloacetate ممكن احوله ل aspartate بانزيم اسمه (AST) aspartate transferase و ال aspartate ده nonessential a.a والـ aspartate مهم لتصنيع ال purines وال pyrimidens (مهمين لبناء الDNA).

كمان عندي انزيم اسمه PEPCK بيحول ال oxaloacetate لمركب اسمه 2-PEP ويدخل GTPو يطلع GDP .

4- ال TCA كمان مهمه for interconversion between CHO, fats, proteins .

يعني ايه ؟! يعني تحويل من و إلي عشان احول مثلا من CHO ل fats لازم اعدي علي kreps cycle و هكذا .

5- اخر وظيفه لل TCA هي ال Co_2 اللي طالعه في TCA و ده مهم ل reaction اسمه carboxylation reactions .

- في ٦ تفاعلات هيتقالوا بعدين كل ما واحد يجي سيرته هيتشرح .

** يبقي كده :

- Importance of citric acid cycle :

1) catabolic function.

2) anabolic function.

3) energy production.

4) interconversion of CHO, fats, Ptns.

5) importance of CO_2 .

- ال CO_2 اللي طالع من ال cycle اسمه respiratory CO_2 .

كده نبقي خلصنا ال importance نيجي بقي ل regulation .

* Regulation of TCA cycle *

- بما ان ال TCA cycleمهمه جدا يبقي لازم اعملها regulation بال key enzymes .. طيب بعمل regulation ازاي ؟!

بكذا حاجه...

اول حاجه بال substrate activation and product feedback inhibition .

- ازاي يحصل ال inhibition ده ؟. لو حصل availability لل oxaloacetate او لل acetyl-CoA هيحصل activation لل citrate يعني لما ال substrate يزيد الreaction

- لو زاد ال succinyl-CoA هيعمل inhibition لل TCA ليه ؟

لانه بيعمل inhibition ل two enzymes اللي هما citrate synthase و α-ketoglutarate .

** الحته دي عايزه حد مراجع شابتر ال enzymes .

- ال oxaloacetate بيتم تصنيعها من ال pyruvate بانزيم اسمه pyruvate carboxylase وده mit.enzyme لانه بيتم انتاجه داخل ال mitochondria و ال mit.membrane impermeable لل oxaloacetate . المشلكه بقي ان ال acetyl-CoA هو ال main activator للانزيم ده فلو زاد ال acetyl-CoA في الجسم بيعمل activation للانزيم فيطلع oxaloacetate و ده بي ensure the availability of oxaloacetate عشان ابدا ال krebs' cycle .

** لو الحته دي مش مفهومه مش مشكله هتتقال تاني .

تاني حاجه regulation by $NADH/NAD^+$ ratio ..... كلما زاد ال NADH كلما زاد ATP . طيب لو عندي ratio $NADH/NAD^+$ عاليه يعني ال NADH عاليه يبقي كده بيحصل inhibition لل TCA cycle و العكس لو قولت ration يعمل activation .

- طيب ازاي لما ال NADH يزيد بيعمل inhibition لل cycle ؟

>> لان في ٢ من ال 3 key enzymes ال NADH بيعملهم inhibition لما بيزيد.

- ليه ال TCA لا تتم الا في وجود O_2 رغم ان مفيش ولا خطوه دخل فيها O_2 ؟!

لانها لا تتم الا في وجود ATP بمعني ان ال NADH اللي بيطلع من ال TCA هيرجعلها تاني ازاي بإنه بيجري علي ال ETC و يتاكسد و يطلع 2.5 ATP و يرجع oxidized لل TCA و يمشي الإنزيمات بتاعتها و ال ETC عايزه O_2 . يبقي كده لو مفيش O_2 ال ETC تقف ولو وقفت ال TCA تقف .

- بالبلدي كده .. ينفع تاخد نفس من غير ما تخرجه !! لا لازم تاخد O_2 و تطلع CO_2 . يعني كده هل ينفع تعمل TCA و تخرج CO_2 من غير ما تاخد O_2 في ال ETC !!

- طيب كده لو سالك قالك : ?? Explain why TCA is aerobic

هتقول جمله واحده : as it is linked to ETC .

تالت حاجه بعمل Regulation بال ATP/ADP ratio .. لو زادت يحصل inhibition لل TCA و العكس صحيح .

رابع حاجه ال Exercise .

- هيعمل activation لانك محتاج ATP كتير .طيب ازاي ؟! وقت ال exercise بيحصل release of Ca^{2+} .. ال Ca^{2+} اللي بيطلع ده هو اللي بيactivate ال 3 key enzymes و بالتالي يحصل activation لل TCA cycle .

>> Ca^{2+} produced during exercise activates all catabolic pathways that release energy .

- لو جالي سؤال regulation of TCA لازم اكتب معاها inhibitors .

<u>* Inhibitors of TCA *</u>

اول inhibitor اسمه fluroacetate و ده شغال rodenticide ... rodent يعني فار .. يعني ال fluroacetate ده بيموت .

قالك ال fluroacetate ده في الجسم بيتحول ل fluroacetyl-CoA يحصله condensation مع ال oxaloacetate و يديني fluorocitrate اللي بيعمل inhibition لل aconitase enzyme فيعمل inhibition لل TCA cycle .

ال arsenite ده ابطأ سم .. ده بي bind مع SH group بتاعه ال lipoic acid و باللي يخليه unavailable for the enzyme . طيب مين ال enzyme اللي في الTCA اللي محتاج lipoic acid ؟! ال α-ketoglutarate ... يبقي كده arsenite بي inhibit الانزيم ده فتقف ال ATC cycle .

ال Malanate نوع ال inhibition فيه competitive . بي compete مع ال succinate علي ال active site بتاع ال succinate dehydrogenase .

*** كده عندي 3 competitive inhibitors :-

1- fluorocitrate . 2- arsenite . 3- malonate .

*** ال fluroacetate هو السم اما ال inhibitor هو ال fluorocitrate .